

# FARMAKOGENOMİK: GENETİĞİN KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ İLAÇ TEDAVİSİNDE KULLANILMASI

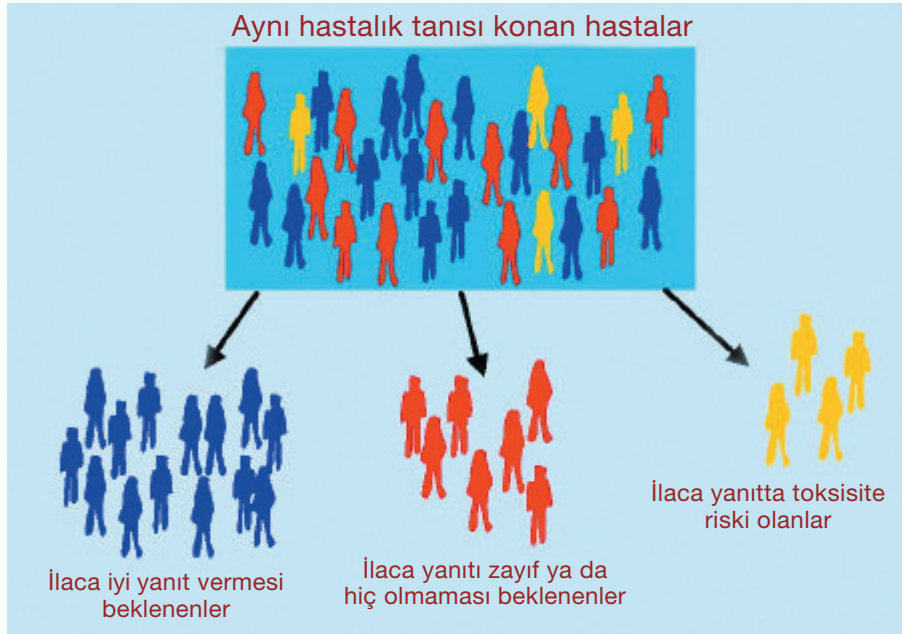
**Kemal BAYSAL, Doç. Dr.**  
TÜBİTAK Marmara Araştırma Merkezi

## GİRİŞ

**B**ir molekülün ilaç olarak tanımlanabilmesi için etkin ve güvenli olduğu belirlenmelidir. Bu değerlendirme, insan popülasyonlarında istatistik olarak yapılır, ancak ilaca yanıt her bireyde aynı olmayabilir. Bazı bireylerde istenen yanıt elde edilirken, bazılarında yanıt yetersiz ya da hiç olmayabilir. Diğer yanda, ilaca yaşamsal tehlike yaratabilecek şiddette reaksiyon veren bireylerde

bulunması olasıdır. İlaçlara yanıtta çeşitli faktörler rol oynar, ancak son yıllarda en önemli faktörün genetik farklılık olduğu ortaya konulmuştur (Şekil 1).

Değişik ilaç gruplarına hastaların yanıtı da çok farklılık göstermektedir. Hastalar, COX-2 inhibitörlerine %80 gibi yüksek bir oranda yanıt verirlerken, bu oran kemoterapötiklerin kullanıldığı hastalarda yalnızca %25'dir. Farmakogenetik, insanlarda ilaçlara yanıtta görülen çeşitliliğin genetik



**Şekil 1.** Farmakogenomiğin klinikteki yeri. Farmakogenomik yolu ile bir ilaca iyi ya da zayıf yanıt verecekler ile toksisitenin ortaya çıkacağı hastaların ayrılması mümkündür.



temellerini ortaya koymaya yönelik araştırmaları kapsamaktadır. İlaç yanıtında birden fazla gen ürününün rol aldığı ortaya konması, incelemelerin gen boyutundan genom boyutuna kaymasına ve **farmakogenetik** yerine **farmakogenomik** teriminin kullanılmaya başlanmasına yol açmıştır.

Farmakogenomik çalışmalara hem bilimsel alanda hem de görsel medyada gösterilen ilgi, son birkaç yılda önemli ölçüde artmıştır. Bu artan ilgi, araştırmaları hızlandıracak yeni teknolojilerin kullanıma girmesi, ilaç şirketlerinin konuya önem vererek yatırım yapmaları ve bu alanın daha iyi ve güvenli ilaçların geliştirilmesini sağlayacağı yolunda toplumda oluşan beklentilere bağlanmaktadır. Farmakolojide ilaçlar farmakodinamik (PD) ve farmakokinetik (PK) olarak incelenirler. Farmakodinamik, ilacın vücuttaki hedef doku ve hücrelerine nüfuz edebilmesinde görev alan proteinleri ve hücrelerin içinde ilaçla etkileşen tüm proteinleri, yani ilacın vücuda olan etkilerini kapsar.

Farmakokinetik ise ilacı metabolize eden ve vücuttan uzaklaştırılmasında rol alan tüm enzim ve proteinleri, yani vücudun ilaca olan etkilerini kapsar.

Farmakogenomik, bütün bu sayılan proteinlerde genlerindeki değişimlere bağli olarak oluşan farklı aktiviteleri ortaya koymayı hedeflemektedir.

## FARMAKOGENOMIĞIN KISA TARİHÇESİ

**F**armakogenomik, ilk olarak 1950'lerde süksinilkolin, isoniazid, primakin gibi ilaçların

vücuttaki metabolizmalarının bireyler arasında farklılık gösterdiğinin belirlenmesi ile bir araştırma alanı olarak ortaya çıkmıştır. Faz I ve Faz II enzimlerin işlevleri ve ilaçların metabolizmasındaki rolleri, 1960'ların başında ortaya konmuştur.

Araştırmalar arttıkça, dışarıdan vücuda verilen kimyasal maddelere yanıtta bireyden bireye farklılıkların insan popülasyonlarında çok sık görüldüğü anlaşılmıştır. Vücuda verilen bir kimyasal ya da ilaca verilen belirli bir yanıt, görülebilir ya da ölçülebilir ise bir kalıtsal özellik olarak tanımlanabilir. Örnek olarak verilebilecek "süksinilkolin hassasiyeti"nde süksinilkolin uygulaması sonrasında uzamış paralizisi görülür, bu, bütirilkolinesteraz genindeki bir değişikliğe bağlidir. İlaçlara yanıtta, çoğunlukla birden fazla protein ve onları kodlayan gen rol oynar (yani bu kalıtsal özellikler "polimorfik"tirler). Moleküler biyolojide 1980'lerde yaşanan hızlı gelişmeler, kalıtsal özellikler ile genlerdeki değişimlerin (yani mutasyonların) ilişkilendirilebilmesini sağlamış, böylece insanda ilaç yanıtında rol oynayan yaklaşık 100 polimorfik kalıtsal özellik ortaya konmuştur.

İlacın hedef hücrelerine nüfuz edebilmesinde görev alan proteinler (reseptörler) ve hücrelerin içinde etkileştiği proteinler, çoğu ilacın vücuttaki asıl etki yerleridirler. Bu proteinlerin genlerindeki polimorfizmler üzerinde yapılan araştırmalar, ilaç metabolizması genlerindeki çalışmalara göre daha yavaş ilerlemiştir. İnsülin reseptör rezistansı, D vitaminine dirençli raşitizm, uzamış QT sendromu gibi

reseptör proteinlerine son 15 yıldır yapılan çalışmalarla ortaya konulmakta ve araştırmalar devam etmektedir. İlaçlara yanıtta etkili olan ve polimorfizmleri önemli klinik sonuçlar doğurabilen bazı gen ve proteinler Tablo 1'de yer almaktadır.

## FARMAKOGENOMİĞİN KLİNİK ÇALIŞMALARA KATKISI

**G**ünümüzde hastalıkların tedavisinde iki ana yöntem uygulanmaktadır.

Protokol yönteminde, belirli bir tanı konan her hastaya ilaçlar bir protokole uygun olarak verilir (örneğin; kanser, kalp yetmezliği ve miyokard enfarktüsü tedavisi).

Diğeri deneme-yanılma yöntemidir. Burada, etkin olduğu bilinen bir grup ilaç etki görülünceye dek sırayla uygulanır (örneğin; diyabet, allerjik, romatizmal hastalıklar, hipertansiyon, aritmiler, depresyon).

Farmakogenomik çalışmaların klinikte iki temel uygulaması bulunmaktadır;

- A. Bir ilaca iyi yanıt veren ve vermeyen hastaları ayırt edebilmek,
- B. Yan etkilerin ve toksisitenin ortaya çıkabileceği hastaları belirleyebilmektir.

Bir ilaca iyi yanıt vereceklerle vermeyeceklerin ayırt edilebilmesi, özellikle deneme-yanılma yöntemi ile tedavi edilen hastalıklarda, yaralı olmayacak ilacın denenmesi ile zaman kaybını önleyecektir. İlaç konsantrasyonlarının plazma veya dokularında toksik düzeylere ulaşacağı önceden belirlenebilen hastalarda, doz indirimi yapılabilecektir.

**“Protokol” ve “deneme-yanılma”, günümüzde hastalıkların tedavisinde uygulanan iki ana yöntemdir.**

**Tablo 1.** Normalden farklı ilaç yanıtları, toksisitesi ya da farmakokinetiğine yol açan genler ve kodladıkları proteinler.

Gen	Protein	Etkileştiği ilaç(lar)	Klinik sonuç
TPMT	Tiyopürin S-Metiltransferaz	Tiyopürin	Hematolojik toksisite
CYP2D6	Sitokrom P450 2D6 izoformu	Kardiyovasküler, antidepresan ilaçlar Kodein	Artmış ilaç etkisi ve toksisite riski Azalmış ilaç etkisi
CYP2C9	Sitokrom P450 2C9 izoformu	Varfarin	Artmış kanama riski
ADRB1	$\beta_1$ -adrenoseptör	$\beta$ -blokerler	Kan basıncı azalması
ADRB2	$\beta_2$ -adrenoseptör	$\beta$ -agonistler	Bronkodilatasyon ve kardiyovasküler yanıt
APOE	Apolipoprotein E	Takrin, statinler	Değişken ilaç yanıtı
F5	Faktör 5 (Leiden)	Östrojen, oral kontraseptifler	Artmış venöz tromboembolizm riski
ADD1	$\alpha$ -addusin	Diüretikler	Farklı antihipertansif yanıt

## FARMAKOGENOMİĞE DAYALI TESTLERİN KLİNİKTEKİ KULLANIMI

**Ç**alışmalar, ilaca yanıt veren/vermeyenleri, ters etki oluşturan/oluşturmayanları gösterebilen, sırasıyla etkinliğe ve güvenliğe yönelik testler oluşturmak üzerinde yoğunlaşmıştır. Bunlara iki güncel örnek verilebilir:

Azatiyoprin tedavisi alacak hastalarda Tiyopürin S-metiltransferaz (TPMT) enziminin eksikliği hematolojik toksisiteye yol açabilmektedir. Genotip analizi ile normal, orta ve düşük enzim aktivitesi olan hastaların belirlenmesini sağlayan bir test, *Amerikan Food and Drug Association* tarafından onaylanmıştır.

Başka bir biyoteknoloji şirketi, ilaç metabolizma enzimlerinden olan sitokrom P450'nin CYP2D6 ve CYP2C19 izoformlarının çeşitli mutasyonlarını içeren mikroarray temelli bir tarama paneli geliştirmiş ve piyasaya sunmuştur.

## FARMAKOGENOMİĞİN GELECEĞİ

**İ**nsan genom projesinin tamamlanmasının ardından, varlığı belirlenen yaklaşık 30,000 genden oluşan bu sayının yaklaşık 3 katı proteinin hücredeki işlevlerinin ve ilaç yanıtındaki rollerinin incelenmesi çalışmaları hızla sürmektedir. Hastanın moleküler profilinin ilaç seçiminde, yan etkilerin önlenmesinde ve tedavide önemli olacağı bir dönemin başladığı bildirilmektedir.

Daha fazla hasta örneğinde aynı anda daha fazla genetik analizin yapılabileceği (high throughput) teknolojilerin geliştirilmesi ve yaygın olarak kullanılabilir hale getirilmesi bu alanın gelişiminde belirleyici olacaktır. Analizlerde kullanılan yöntemler olan - DNA dizi analizi, - hibridizasyon temelli metodlar, - mikroarray tarayıcılar, - restriksiyon ve konformasyon analizleri, test validasyonuna olanak veren kesin ve tekrarlanabilir yöntemlerdir. Bunların piyasaya sürülmesi öncesinde yapılması gereken klinik çalışmaların pahalı ve zaman alıcı olması, bu alanın gelişmesinde belirleyici faktörler olacaktır.

### KAYNAKLAR

1. Spear B.B. ve ark. *TRENDS in Mol. Med.* (2001) v. 7 no.5 201-4.
2. Rininger J.A. ve ark. *Drug Discovery Today* (2000) v.5 no.12 560-7.
3. Johnson J.A. *TRENDS in Genet.* (2003) v. 19, no. 11 660-6.
4. Johnson J.A. ve ark. *TRENDS in Mol. Med.* (2002) v. 8 no.6 300-5.
5. Ginsburg G.S. ve ark. *TRENDS in Biotech.* (2001) v.19, no. 12, 491-6.
6. TPMT Genetik testi için; [www.prometheuslabs.com](http://www.prometheuslabs.com)
7. Sitokrom P450 izoform analizleri için; [www.roche-diagnostics.com](http://www.roche-diagnostics.com)

**Hastanın moleküler profilinin ilaç seçiminde, yan etkilerin önlenmesinde ve tedavide önemli olacağı bir dönemin başladığı bildirilmektedir.**